

4.º CONGRESO

INFORMATICA Y AUTOMATICA

MADRID -16/19 OCTUBRE 1979

SESION

-4-

ANALISIS Y MODELADO DE LAS OSCILACIONES BIOLOGICAS.

por

FRANCISCO DEL POZO Facultad de Informática
RAFAEL PORTAENCASA -Madrid-
COVADONGA FERNANDEZ
LIBIA PEREZ

RESUMEN

Desde el descubrimiento de los ritmos ultradianos (Halberg 1967) en el estudio de las etapas de sueño humano (Dement y Kleitman, 1957), muchos investigadores han dado cuenta de la existencia de estas oscilaciones en - varias funciones de conducta, emocionales o fisiológicas. Si anteriormente predominó la idea de que los ritmos ultradianos tenían lugar únicamente durante el sueño, el descubrimiento de las oscilaciones en estado insomne -- (Weltzman et al, 1.970) y su persistencia en diferentes funciones bajo el efecto de inhibición de la droga (estados REM, Baekeland, 1967), han demostrado que persiste el mismo ciclo en el sueño que en estado insomne (Kleitman, 1969) que conduce y controla simultáneamente diferentes parámetros biológicos. Basado en este principio y a partir de nuestras estimaciones estadísticas de oscilaciones en el rango de 70-250 minutos de periodo en la actividad locomotora de diferentes especies; un mecanismo básico de desencadenamiento de los ritmos ultradianos por sincronizantes externos y su sincronización coherente con las oscilaciones circadianas (a través de acoplamientos mutuos o gerárquicos); presentamos un modelo matemático que simula el sistema oscilatorio de comportamiento ultradiano-circadiano producido - por una secuencia bien definida luz-oscuridad. El modelo se basa en una topología de círculo límite (representada en un espacio bidimensional de estados) con control paramétrico producido por las transiciones luz-oscuridad y viceversa, siendo el efecto paramétrico dependiente de la fase endógena del sistema cuando se aplica las transiciones.

1. INTRODUCCION

Los seres vivos, para su adaptación temporal al medio cíclico diario y estimación de tiempos, han de disponer de sistemas oscilantes endógenos y auto mantenidos que garanticen la realización de sus funciones y conductas en los momentos más ventajosos y eficientes. Proporcionando el marco temporal que controla y organiza su actividad metabólica (Pittendrigh y Caldarola, 1973). Estas oscilaciones o "días internos" fueron denominadas circadianas (del lat. --circa-dia) por Halberg en 1960, dado que su frecuencia propia es próxima pero no necesariamente idéntica a la del día astronómico.

En 1.957, Dement y Kleitman describen la presencia de oscilaciones sistémicas, de periodo alrededor de 90 minutos, en las apariciones de ciertos estados de sueño humanos. Desde entonces, numerosos trabajos parecen confirmar -- que la interacción ser vivo-medio diario externo, se completa con una nueva fenomenología oscilante: aquellas manifestaciones cíclicas rápidas, denominadas ultradianas (del lat. ultra-dia) por Halberg en 1967 y que comprenden las oscilaciones de frecuencias superiores a un ciclo en 20 horas.

El propósito de este trabajo está dirigido a la gama de procesos oscilatorios resultantes de la interacción temporal medio natural -- ser vivo. El carácter cíclico del medio ambiente con sus variaciones diarias, lunares, estacionales, anuales, solares, etc., ha desarrollado en los organismos en él inmersos, todo un mundo rítmico cuyo propósito es lograr la adaptación temporal a aquel que garantice su supervivencia.

De todas las manifestaciones cíclicas autónomas y endógenas observadas en los seres vivos, nos concentramos en dos fenómenos denominados: circadiano y ultradiano.

La elección ha sido motivada por el gran interés de los mismos, su grado de conocimiento empírico y la necesidad real en el momento presente de elucidar ciertos aspectos concretos del sistema circadiano-ultradiano para su -- aplicación inmediata.

Las tres preguntas obvias que surgen son: 1) ¿Cual es la estructura dinámica básica de los mecanismos oscilantes automantenidos y con frecuencia -- compensada? 2) ¿De qué manera ese mecanismo es entrenado o sincronizado por -- los agentes o información cíclica externa? y 3) ¿Con que estrategia los procesos involucrados resuelven las dificultades impuestas por las variaciones de la información externa, debidas a cambios estacionales o de cualquier otro tipo natural o artificial?

Nuestra idea, es la definición de un modelo de la dinámica del sistema oscilante haciendo abstracción de la estructura involucrada, sobre la base de la experimentación comparada en diversas especies. La búsqueda de estructuras concretas la estamos enfocando, en las investigaciones presentes, desde las condiciones de contorno sugeridas por los modelos matemáticos dinámicos, en -- especies concretas mediante experimentación de manipulación física.

2. RESULTADOS EXPERIMENTALES

De los resultados obtenidos en diferentes diseños experimentales con varias especies resumimos brevemente los siguientes:

1. La frecuencia de las oscilaciones ultradianas varía a lo largo del día coherentemente con la fase de las oscilaciones circadianas.
2. Los patrones de evolución de la frecuencia ultradiana son modificables por los agentes sincronizantes externos y en concreto, dependiendo de la relación luz/oscuridad de aquellos.

3. La relación temporal entre el agente sincronizante y las variables cíclicas observadas depende de esa relación luz/oscuridad.

3. DEFINICION DE UN MODELO DE LAS OSCILACIONES BIOLOGICAS

3.1 HIPOTESIS

A partir de los resultados experimentales se han definido las siguientes hipótesis:

Hipótesis I. El sistema oscilante describe en régimen automantenido una trayectoria de círculo límite que garantiza su estabilidad asintótica y alta regulación de la frecuencia de oscilación.

Hipótesis II. Cada proceso, discreto o continuo, dirigido por un sistema oscilante endógeno, está ligado coherentemente en fase con él.

Hipótesis III. La frecuencia de oscilación ultradiana depende de la derivada respecto del tiempo de la fase circadiana; esto es, de la velocidad angular circadiana, lo que supone la existencia de una escala temporal biológica variable.

Hipótesis IV. El objetivo de la adaptación temporal al medio externo de los seres vivos es ajustar establemente su secuencia de actividades a la salida y puesta del Sol, de manera que el inicio y final sigan aquellas independientemente de los cambios estaciones para un aprovechamiento óptimo de los intervalos disponibles.

Hipótesis V. La información de los agentes cíclicos externos que procesan los seres vivos para alcanzar un régimen sincronizado con ellos es la secuencia temporal de los tránsitos día-noche-día.

Hipótesis VI. La sincronización del sistema oscilante se ejecuta por control paramétrico del mismo dependiente de su fase circadiana.

Sobre esta hipótesis se ha construido el modelo de las oscilaciones biológicas que proponemos, cuya implementación formal comporta una ecuación no lineal de segundo orden.

3.2 REPRESENTACION DEL MODELO EN EL PLANO DE ESTADOS

Para facilitar la comprensión del modelo que proponemos, utilizaremos la representación del sistema en el plano de estados siguiente:

Los círculos límite que recorre el estado del sistema (Hipótesis I) serán circunferencias con centro el punto singular inestable correspondiente. Los distintos círculos límite definidos por control paramétrico del sistema (Hipótesis VI), dada condición de invarianza de la singularidad inestable e isocronas, serán concéntricos. De esta manera, representaremos las isocronas por los radios de esas circunferencias.

En este esquema, definiremos la fase circadiana como el ángulo sustendido desde el centro por el estado del sistema al recorrer cualquier trayectoria desde un origen de fases arbitrario. La fase circadiana la mediremos en horas circadianas (hc). Un giro de 360° del sistema sobre cualquier trayectoria que rodee la singularidad inestable corresponderá a 24 horas circadianas. El tiempo local (en horas locales) empleado por el sistema en cualquier círculo límite lo definiremos por la longitud de arco recorrido. Esta selección de coordenadas impone que el radio R_i de cada círculo límite y su período de autooscilación T_i estarán relacionados por $2\pi R_i = T_i$. Si el sistema recorre durante un tiempo ΔT el círculo límite de período T_i (y radio $R_i = T_i / 2\pi$) el incremento de fase circadiana (en hc) y la velocidad circadiana (vc_i) correspondientes serán respectivamente:

$$\Delta \Theta (\text{hc}) = \frac{24}{T_i} \Delta T; \quad v_c = \frac{24}{T_i}$$

En nuestra libertad de selección del origen de fase circadiana, lo definiremos como la fase asociada al inicio del semiintervalo dicho, designado por la fase circadiana correspondiente al final. Esto es, durante el semiintervalo de actividad la fase del sistema estará en el intervalo $[0, \alpha]$ y en el $[\alpha, 24 - \alpha = p]$ para el de descanso. Otras fases circadianas de interés serán las que designamos por Θ_{01} y Θ_{10} que corresponden a los tránsitos $0 \rightarrow L$ y $L \rightarrow 0$ respectivamente del agente sincronizante externo.

En el sistema de referencia definido, la condición de sincronización es muy intuitiva (Hipótesis IV): El sistema estará sincronizado por un agente externo cíclico de periodo T si por la acción de los tránsitos del mismo (Hipótesis V), la trayectoria resultante será estable si los valores Θ_{01} y Θ_{10} son estables.

3.3 ELECCION DEL MODELO

- PRIMER MODELO: El modelo que construimos fue el siguiente: El sistema en régimen automantenido (en condiciones de oscuridad constante) describe una trayectoria de círculo límite (Hipótesis I) de periodo T_0 propio para cada individuo. Al someterle a un régimen sincronizante $L/0$; el estado del sistema, que durante el semiperíodo de oscuridad discurre por el círculo límite del régimen automantenido, salta por la acción del tránsito $0 \rightarrow L$, a un nuevo círculo cuyo periodo T_f vendrá definido por una función que denominamos función de respuesta de velocidades circadianas (FVC)

$$T_f = F(T_0, \Theta_{01})$$

permaneciendo en él hasta el final del fotoperíodo (tránsito $L \rightarrow 0$) donde el sistema vuelve de nuevo al círculo de oscuridad o régimen automantenido (T_0). Es decir la FVC sólo se aplica para los tránsitos $0 \rightarrow L$ y no al contrario.

- SEGUNDO MODELO: De nuestro descubrimiento de que la velocidad circadiana (supuesta la Hipótesis III) varía en ambos semi-intervalos del agente sincronizante al modificar la relación $L/0$; y más aún, que la dependencia de la velocidad circadiana con la duración del semi-intervalo correspondiente, sigue la misma ley en el fotoperíodo o su complementario (al menos cualitativa dada la escasez de resultados experimentales); definimos el modelo que se presenta a continuación.

Básicamente el nuevo modelo es idéntico al anterior con una única diferencia: el control paramétrico se ejerce en ambos tránsitos $L \rightarrow 0$ y $0 \rightarrow L$ según una FVC única. Esto es, el estado del sistema en régimen estable recorrerá una trayectoria, tal que los periodos del círculo límite de oscuridad T_1 y del de luz T_f son definidos mutuamente de la FVC para las fases de los tránsitos del agente sincronizante:

$$T_f = F(T_1, \Theta_{01})$$

$$T_1 = F(T_f, \Theta_{10})$$

Ante este planteamiento el ser vivo suponemos que responde indiscriminadamente a ambos tránsitos, lo que simplifica conceptualmente cualquier estructura involucrada en el sistema de adquisición de información (Hipótesis V.) y de implementación del control paramétrico del sistema oscilante.

- MODELO FINAL: La necesidad de definir un nuevo modelo surgió de la imposibilidad de simular con los precedentes las siguientes evidencias experimentales:

1. La existencia de post-efectos o evoluciones de larga duración del período circadiano hacia su valor estable en régimen automantenido por la aplicación de un pulso único. Se explica cómo la consecuencia de un proceso de control paramétrico de rápido efecto del sistema. Considerando que nuestro modelo de sincronización está basado en la respuesta paramétrica del sistema a secuencias de estímulos (tránsitos) -L y L-O según la hipótesis V), parece evidente que habremos de considerar ese fenómeno de amortiguamiento en nuestro modelo de sincronización. Notesé que este razonamiento es independiente de la forma explícita de implementación del control y se basa en el hecho de que supuesta la hipótesis V; el sistema ante un estímulo o secuencia de ellos ha de comportarse con un mismo y único principio (hipótesis V y VI).

2. Los post-efectos observados de recuperación hacia el régimen automantenido estable del período T_0 al cesar un determinado régimen sincronizante, de difícil explicación con los modelos de otros autores, tampoco podrán ser justificados con el modelo precedente a menos que se incluya ese efecto de amortiguamiento; con el que, por una parte se asegura la recuperación hacia T_0 después de cualquier régimen sincronizado (Notesé que aplicando estrictamente el modelo precedente el sistema permanecería indefinidamente en el círculo T_f o T_i dependiendo de que el último tránsito hubiese sido O-L o L-O respectivamente) y por otra, se justificaría la presencia de un tiempo de recuperación hacia el valor T_0 del orden del obtenido para un pulso único y dependiente de la relación L/O sincronizante previa.

3. En varios trabajos se ha comprobado la capacidad de sincronización estable del sistema con secuencias de pulsos simples de período T_0 . La inclusión del amortiguamiento indicado ofrece la posibilidad de sincronización estable bajo estas circunstancias.

La única diferencia entre el modelo anterior con doble control paramétrico y el que proponemos finalmente, es la incorporación de un proceso de amortiguamiento de la trayectoria del sistema, desde el círculo límite modificado por la acción del estímulo aplicado (tránsito L-O y O-L), al círculo límite del régimen automantenido. Amortiguamiento que no debe entenderse como la recuperación asintótica del estado del sistema perturbado por el estímulo al círculo límite único estable, sino como amortiguamiento del efecto paramétrico.

Veamos primeramente el comportamiento del sistema entre estímulos. Sea T_i el período del círculo límite y $t = 0$ el tiempo en el que sucede el tránsito del agente sincronizante precedente. La trayectoria que sigue el estado del sistema estará determinada en el sistema de referencia por el valor instantáneo del período $T(t)$ y el ángulo o fase circadiana recorrida por el sistema en el tiempo t . Si consideramos que el amortiguamiento de T_i hacia T_0 sigue una ley exponencial, podremos definir la función $T(t)$ como

$$T(t) = (T_i - T_0) e^{-t/\lambda} + T_0$$

con T_0 el período del círculo límite en régimen automantenido.

Para calcular en ángulo recorrido en el tiempo t por el sistema medido en horas circadianas desde el tránsito, partimos de

$$hc(t) = \int_0^t \frac{24}{T(t)} dt$$

con $T(t)$ definido anteriormente, es decir,

$$hc(t) = 24 \int_0^t \frac{1}{(T_i - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o} dt$$

integral que resuelta nos permite definir explícitamente $hc(t)$

$$hc(t) = \frac{24}{T_o} \ln \frac{\frac{T_o}{(T_i - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o} - 1}{\frac{T_o}{T_i} - 1}$$

y permite determinar la trayectoria entre estímulos en el sistema de referencia indicado en función del período T_i inicial.

Definidas las trayectorias del sistema entre tránsitos en función del período T_i inicial, veamos el comportamiento del sistema ante un agente sincronizante con una $L/O=F/24-F$. Si llamamos T_1 (Fig. 1) al período del círculo límite inmediatamente después del tránsito O-L, el sistema durante el fotoperíodo seguirá la trayectoria.

$$T_F(t) = (T_1 - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o$$

$$hc(t) = \frac{24}{T_o} \ln \frac{\frac{T_o}{(T_1 - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o} - 1}{\frac{T_o}{T_1} - 1}$$

con el origen de tiempos locales en el tránsito O-L. De donde el número de horas circadianas recorrido en F y el período al final del fotoperíodo (T_2) serán

$$T_2 = (T_1 - T_o) e^{-F/\lambda} + T_o$$

$$hc(F) = \frac{24}{T_o} \ln \frac{\frac{T_o}{(T_1 - T_o) e^{-F/\lambda} + T_o} - 1}{\frac{T_o}{T_1} - 1}$$

El siguiente tránsito L-O producirá un salto del sistema definido por

$$T_3 = F (T_2, \theta_{10})$$

y durante el intervalo 24-F siguiente el sistema recorrerá la trayectoria

$$T_{24-F}(t) = (T_3 - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o$$

$$hc(t) = \frac{-24}{T_o} \ln \frac{\frac{T_o}{(T_3 - T_o) e^{-t/\lambda} + T_o} - 1}{\frac{T_o}{T_3} - 1}$$

con el origen de tiempos en el tránsito L-0. De donde el número de horas circadianas recorridas en 24-F horas locales y el período T_4 al final de este intervalo será

$$T_4 = (T_3 - T_o) e^{-(24-F)/\lambda} + T_o$$

$$hc(24-F) = \frac{-24}{T_o} \ln \frac{\frac{T_o}{(T_3 - T_o) e^{-(24-F)/\lambda} + T_o} - 1}{\frac{T_o}{T_3} - 1}$$

A partir de ese T_4 definiremos de nuevo el valor T_1 inicial como

$$T_1 = F(T_4, \theta_{01})$$

que en general, antes de producirse la sincronización estable será diferente al T_1 de partida; es decir,

$$T_1^{(n+1)} = F(T_4^{(n)}, \theta_{01}^{(n)})$$

indicando con el superíndice n el ciclo n -ésimo recorrido por el sistema.

Tendremos sincronización del sistema por el agente externo natural de 24 horas de período y $L/O = F/24-F$ si

$$hc(F) + hc(24-F) = 24 hc$$

y en general para períodos de sincronizante T_e , cuando

$$hc(F) + hc(T_e - F) = 24 hc$$

sincronización que será estable si T_1 , T_2 , T_3 y T_4 son estables o equivalen--tes para una FVC dada si lo son θ_{01} y θ_{10} .

Alcanzando pues el régimen de sincronización estable, la trayectoria del sistema estará absolutamente determinada durante el fotoperíodo y por su complemento. Que junto con la FVC seleccionada permitirá calcular los períodos T_1 , T_2 , T_3 y T_4 , las fases circadianas de los tránsitos y, definiéndose las fases de inicio y final del semiciclo de actividad por 0 h.c. y α h.c., los intervalos transcurridos en horas locales y circadianas entre aquellas fases y sus tránsitos correspondientes.

Con la familia de curvas FVC capaces de reproducir cualitativamente el comportamiento del sistema, hemos procedido a la simulación del modelo para: a) Evaluar el efecto de los distintos parámetros del mismo y comprobar su posibilidad de adaptación para especies con F , F_d , T y funciones $\Delta T_1(F)$ e $\Delta T_2(F)$ distintas, y b) Seleccionar aquellos parámetros concretos para las especies analizadas cuyos valores específicos han sido resumidos.

Se han obtenido para cada T_0 y bajo un régimen sincronizante de 24 horas de período y distintas relaciones L/O , los valores T_1 , T_2 , T_3 y T_4 correspondientes a curvas FVC con pendientes $f'(0)$ y $f'(12)$ y coeficientes de amortiguamiento λ diferentes. Con el fin de definir los valores simulados de F_c , F_d y la dependencia de la velocidad circadiana con el fotoperíodo se construyeron los diagramas, que denominamos de evolución de la velocidad circadiana, indicados en las figuras 3 y 4. En estos diagramas puede seguirse la variación de los valores instantáneos del período del círculo límite $T(t)$, o la magnitud relacionada vc , a lo largo de un ciclo completo del agente sincronizante; es decir, para cada valor del fotoperíodo, el estado del sistema se desplaza durante el día en la región (D) y en el sentido de la flecha desde su valor inicial (T_1) hasta el correspondiente al tránsito $L-O$ (T_2); en ese instante el sistema salta al origen de la región de noche (N) con período T_3 evolucionando durante el semi-intervalo 24-F hasta el valor final T_4 , desde donde salta a la región D, iniciándose de nuevo el ciclo.

En la figura 3, A, B y C se han representado los diagramas de velocidad circadiana para la FVC indicada en la parte superior de la fig. 2 y distintos coeficientes de amortiguamiento. Como puede apreciarse, el coeficiente de amortiguamiento no afecta sensiblemente al valor obtenido del fotoperíodo de inversión F , de 9 horas aproximadamente en todos los casos; ni tampoco al margen de captura incondicional y sincronización estable ($F_d = 8$ horas) excepto para grandes amortiguamientos ($1/\lambda = 0.16$; Fig. 3A donde ese margen se extiende hasta fotoperíodos de 4 horas. De acuerdo con estos resultados parece evidente nuestra libertad de elección del coeficiente en función de los tiempos de recuperación de los post-efectos observados en la especie. Por el contrario, la modificación de las pendientes $f'(0)$ y $f'(12)$ de la FVC elegida afecta al F de inversión y al margen de adaptación como puede verse comparando la figura 3A y la 4 que corresponde a la FVC indicada en la parte inferior de la Fig. 2. Para ésta última F está alrededor de 12-13 horas y el F_d en 7 horas; que se ajusta muy bien a los resultados experimentales obtenidos.

Observando los diagramas de velocidades circadianas un hecho es evidente: la velocidad circadiana o la frecuencia ultradiana correspondiente (Hipótesis III), aumenta o disminuye en ambos semi-intervalos dependiendo de que el fotoperíodo sea superior o inferior a F ; es decir, para fotoperíodos menores que F la velocidad circadiana disminuye durante el día (D) ($T_1 < T_2$) y aumenta a lo largo de la noche (N) ($T_3 > T_4$); invirtiéndose el fenómeno para fotoperíodos superiores al crítico F_c . Este hecho podría justificar los resultados experimentales contradictorios que describen, mediante inspección visual, procesos de aceleración o deceleración de las oscilaciones ultradianas a lo largo de la noche.

Por último y con el fin de estudiar el comportamiento del modelo en su capacidad de simular la influencia de los cambios estacionales en las relaciones temporales entre el agente sincronizante externo y las actividades rítmicas del ser vivo dirigidas por el sistema oscilante endógeno, hemos obtenido la figura 5. En ella se representan para diferentes fotoperíodos y en la escala temporal circadiana (lo que permite la comparación de resultados ante diferentes valores de T_0), los valores de θ_{01} y θ_{10} correspondientes a la FVC elegida (parte inferior de la Fig. 2), un coeficiente de amortiguamiento $1/\lambda = 0.16$ y un $T = 24.5$. Los resultados obtenidos para otros λ y T_0 no modifican cualitativamente las conclusiones que se indican seguidamente. Simultáneamente representamos la velocidad circadiana instantánea ($24/T(t)$) en función de la fase circadiana. De la figura extraemos las conclusiones siguientes:

A) El $\Delta\theta_{01}$ provocado por un ΔF dado es mucho menor que ese ΔF ; es decir, las variaciones del fotoperíodo son compensadas para conseguir que la separación del tránsito $O-L$ (salida del Sol) y el origen de actividades (fase circadiana 0), se vea muy poco afectada por las grandes fluctuaciones del fotoperíodo a que están sometidas la mayoría de las especies.

B) Si bien el inicio de actividades (O h.c.) sigue estrechamente la salida del Sol, podemos ver en la figura 5 que a medida que F se acorta, aquel va alejándose del tránsito O-L; corroborando los resultados experimentales.

Este hecho de que las especies diurnas inician sus actividades tanto más alejadas de la salida del Sol cuanto más adentrado esté el invierno nos sugiere otro posible principio de la estrategia general: la sincronización del sistema oscilante endógeno por los ciclos externo de luz-oscuridad podría tener por objetivo, al menos en ciertas especies, la adaptación óptima del ser vivo a los ciclos térmicos diarios.

C) Los mecanismos de compensación obtenidos para la salida del Sol no se observan en la misma medida para la puesta o tránsito L-O.

D) Los dos puntos anteriores reflejan un hecho comprobado experimentalmente: La variabilidad de la hora local del inicio de actividades es mucho menor que la del final. Esto es, existe una mayor compensación de Θ_{01} (respecto a Oh.c.) que de Θ_{19} (respecto h.c., ante posibles fluctuaciones espontáneas de T_0 o de F, debidas a variaciones climáticas en conjunción con las propias del mecanismo de detección de los tránsitos; Hipótesis V).

BIBLIOGRAFIA

BAEKELAND, F. (1967). Pentobarbital and dextroamphetamine sulfate: Effects on the sleep cycle in man. Psychopharmacologia, 11, 388-396.

DEMENT, W. and N. KLEITMAN (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 9, 673-690

HALBERG, F. (1960). Symposium on some current research methods and results -- with special references to the central nervous system. Amer. J. of Mental Deficiency 65, 2.

HALBERG, F. (1967). Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. In J. Ajuriaguerra (Ed.), Cycles biologiques et psychiatrie. Geneve. pp. 73-126.

KLEITMAN, N. (1969). Basic rest activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In A. Kales (Ed.), Sleep Physiology and Pathology, Lyppincott, Philadelphia, pp. 33-38.

PRITTENDRIGH, C.S. and P.C. CALDAROLA (1973). General homeostasis of the frequency of circadian oscillations. Proc. nat. Acad. Sciences, U.S.A., 70,9, 2697-2701.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos al profesor J.M.R. Delgado, Director de investigación del Centro Ramon y Cajal, su ayuda y apoyo científico en la elaboración de este trabajo.

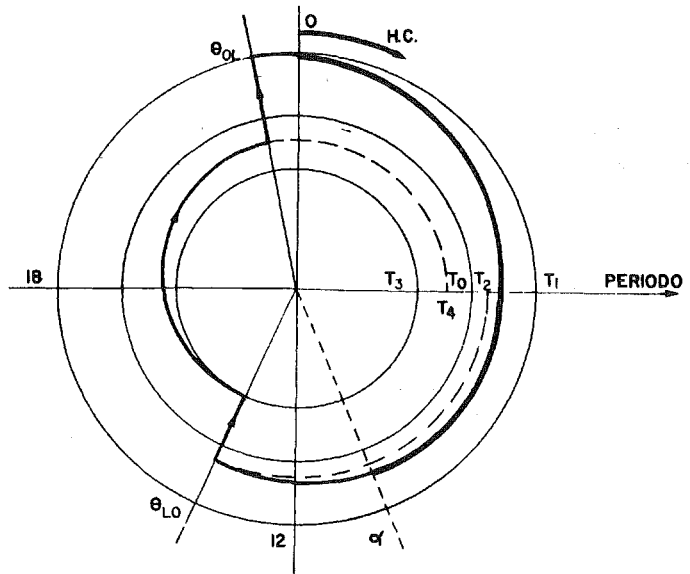
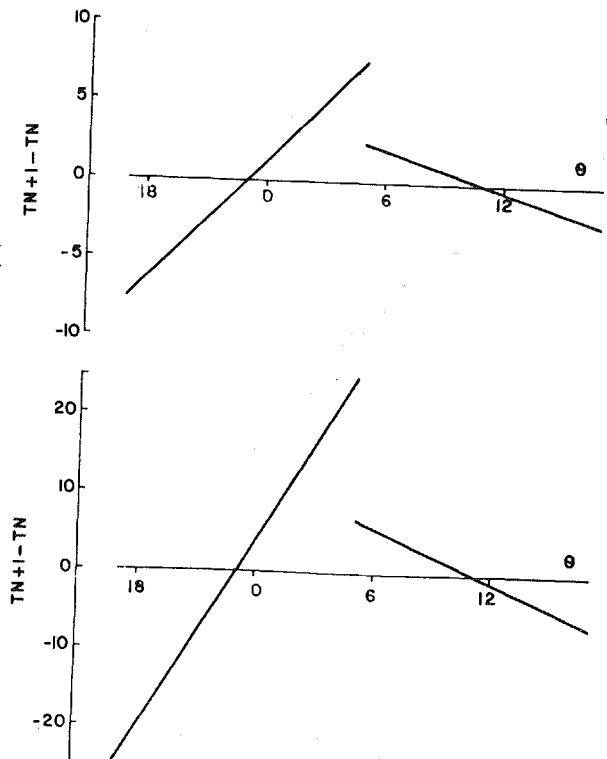


FIGURA 1. Representación del modelo en el espacio de estados. En trazo grueso la trayectoria estable seguida por el sistema ante una secuencia sincronizante $\theta_1 - \theta_0$

FIGURA 2.

Curvas de respuesta de velocidades circadianas (FVC)



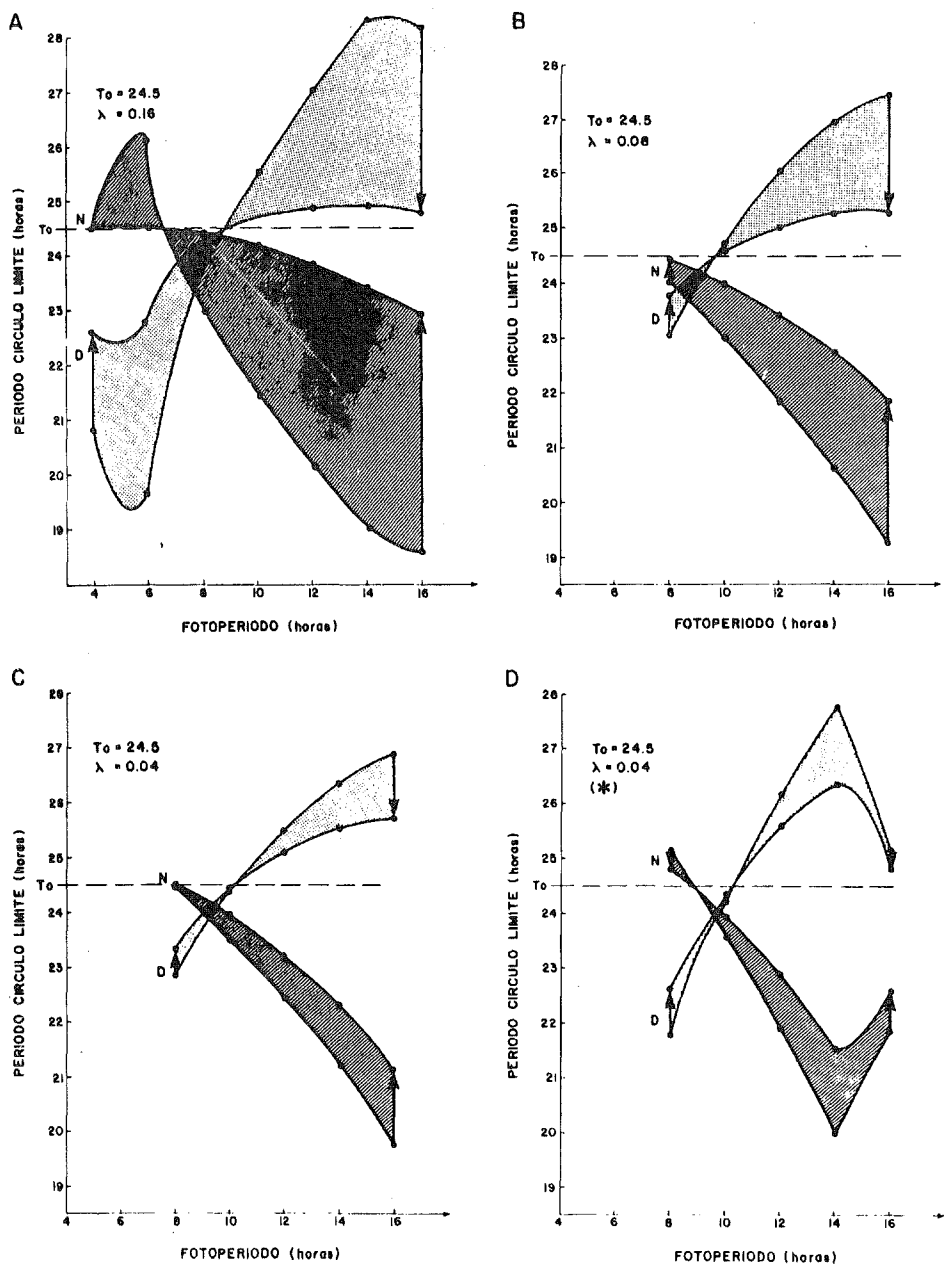


FIGURA 3.

Simulación del modelo. Efecto del coeficiente de amortiguamiento en los períodos de los círculos límite seguidos por el sistema y fotoperíodo de inversión, en función del fotoperíodo de la secuencia sin cronizante. Curvas obtenidas con la FVC superior de la figura 2.

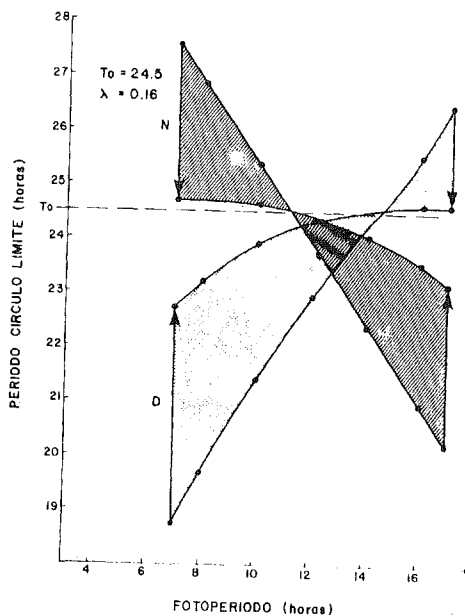


FIGURA 4.

Simulación del modelo con la FVC inferior de la figura 2. El fotoperiodo de inversión alrededor de 12 h. y el límite de -sincronización estable de 7 h. corresponden a los obtenidos experimentalmente.

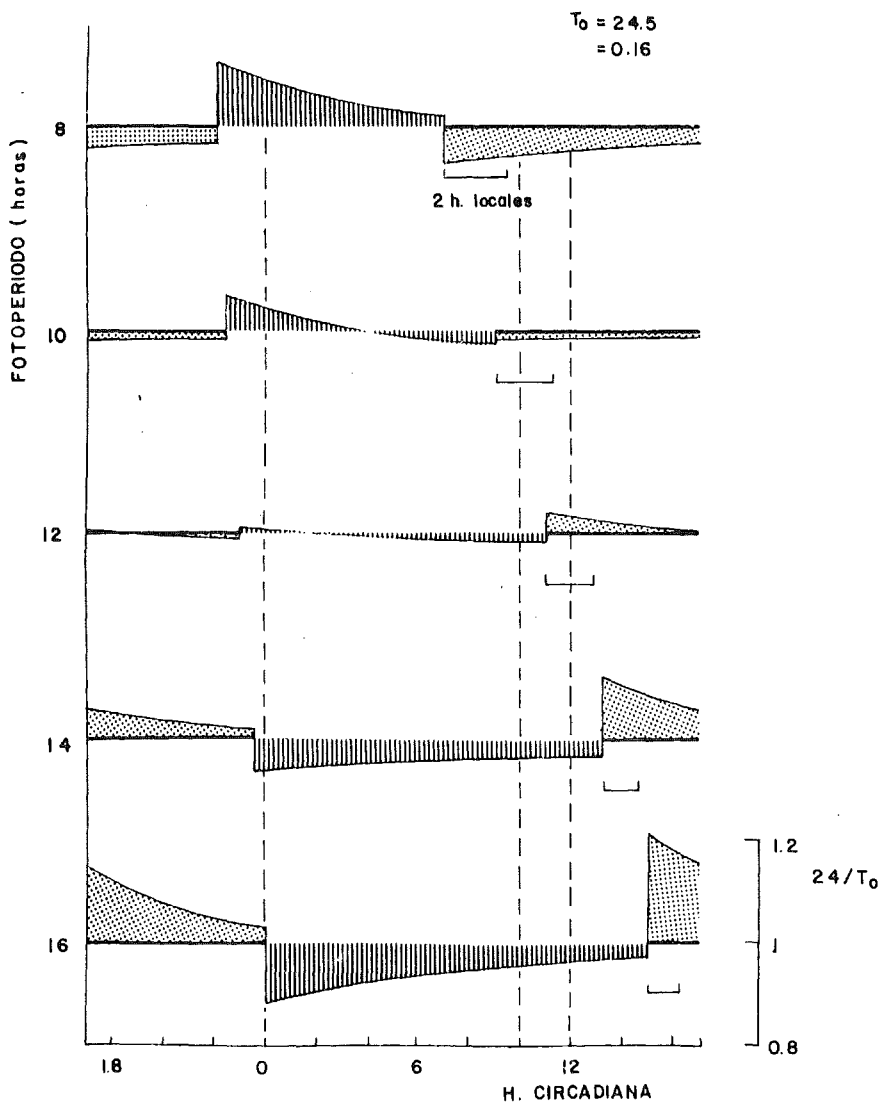


FIGURA 5.

Patrones de variación de la velocidad circadiana y relación de los inicios y finales del semiciclo de actividad con los tránsitos del agente sincronizante para distintos fotoperiodos.